

09/869000 OCT/EP 99 / 10355
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

26.02.2000

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	08 MAR 2000
WIPO	EST

Bescheinigung

EP 99/10355

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Testosteronderivate und ihre Verwendung zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen"

am 23. Dezember 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 J und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Weihmayer

Aktenzeichen: 198 60 719.9

Neue Testosteronderivate und ihre Verwendung zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7α , 17α , 17β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms.

Die gegenwärtigen Therapien der Androgen-abhängigen Erkrankungen basieren auf der Reduzierung oder möglichst vollständigen Eliminierung Androgen-induzierter Effekte. Dies kann durch Blockierung der Domänen des Androgenrezeptors (AR) erfolgen, an die die Androgene als Liganden binden, oder durch Reduzierung der verfügbaren Menge an Androgenen selbst (ligand depletion). „Ligand depletion“ bedeutet bei der Prostatakarzinombehandlung eine Reduzierung des Serumtestosteron-Levels testikulären Ursprungs, die entweder mittels Orchidektomie (Hodenentfernung) oder durch Hormonbehandlung mit LHRH-Analoga oder Estrogenen in hohen Dosen erreicht werden soll. Diese Therapie der Hemmung der Androgensynthese und/oder Reduzierung der Androgenkonzentration ist allerdings nur begrenzt wirksam, da man inzwischen festgestellt hat, daß selbst bei totaler Abwesenheit eines Androgens nicht-blockierte Androgenrezeptoren biologisch aktiv sein können (ligandenunabhängige AR-Aktivierung).

Als Alternative oder als Ergänzung zur „ligand depletion“ wird die Antiandrogentherapie angewandt, die auf der antagonistischen Blockierung des Androgenrezeptors durch sogenannte „Antiandrogene“ (nicht-steroidale oder steroidale Verbindungen) beruht. Bekannte Antiandrogene, die zur Behandlung des Prostatakarzinoms bereits klinisch genutzt werden, sind CPA (Schering AG), Flutamid (Schering Plough), Casodex (Zeneca) und Anandron® (Roussel).

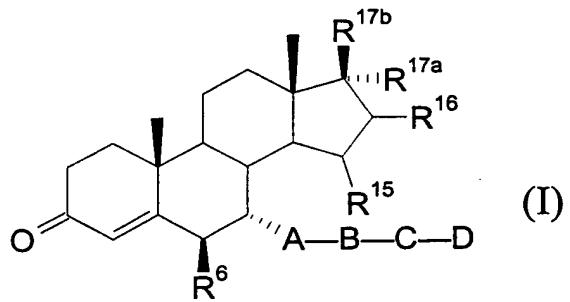
Obwohl 80% der Patienten zunächst auf die vorerwähnten Therapien ansprechen, kommt es bei fast allen diesen Patienten bereits nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 12-18 Monaten zu einem Rückfall. Es hat sich gezeigt, daß auch die AR-Blockade durch die gegenwärtig verfügbaren Antiandrogene ungenügend ist, da diese entweder eine zu geringe Wirkstärke aufweisen und/oder sogar den Androgenrezeptor aktivieren können, also wie Androgene wirken können (Partialagonismus).

Verbindungen, die als Inhibitoren der Andogensynthese und/oder als Blocker des Androgenrezeptors wirken können, werden auch in WO91/00732 beschrieben. Hierbei handelt es sich um substituierte Steroide, die mindestens eine lange Seitenkette in einer der Positionen 6 α , 7 α , 14 α , 15 α , 16 α , 17 α und 17 β aufweisen. Als bevorzugte Verbindungen werden EM 101, ein in 17 β -Position mit Hydroxy und in 7 α -Position mit einem langkettigen Alkylamid substituiertes Testosteron, und EM 150, ein in 17 β -Position mit Hydroxy und in 17 α -Position mit einem langkettigen Iodalkin substituiertes Testosteron, beschrieben. Auch diese Verbindungen weisen die vorstehend geschilderten Nachteile auf.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß es gegenwärtig keine zufriedenstellende Therapie für Androgen-abhängige Erkrankungen, wie z. B. für das Prostatakarzinom, gibt, und insbesondere keine Langzeittherapie möglich ist. Die bekannten Antiandrogen-Verbindungen besitzen nicht die nötige Wirkstärke, um eine vollständige Blockierung der Androgenrezeptor-Aktivität zu gewährleisten bzw. wirken partiell agonistisch.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, potente antiandrogene Verbindungen bereitzustellen, die eine Langzeittherapie Androgen-abhängiger Erkrankungen ermöglichen. Insbesondere soll mit diesen Verbindungen das Prostatakarzinom wirksam behandelt werden können.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch neue 7 α -, 17 α -, 17 β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I gelöst



in der

R⁶ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R¹⁵ und R¹⁶ je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₂-C₄-Alkinylgruppe, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe oder eine C₁-C₁₀-Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte C₆-C₁₃-Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei p=0,1 oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₈-Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine

substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist und

D ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C₁-C₄-alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C₁-C₄-Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R^{17a} in der allgemeinen Formel die Methyl- oder Ethylgruppe oder die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe. Der Rest R^{17b} stellt bevorzugt die Hydroxygruppe, eine C₁-C₅-Alkoxygruppe oder eine C₁-C₃-Alkanoylgruppe dar. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{17b} die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acethoxygruppe. Für den Rest R⁶ ist ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe oder ein Halogenatom bevorzugt. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den für die Gruppierung A genannten Alkylengruppen um die Heptan-1,7-diyl-, die Octan-1,8-diyl-, die Nonan-1,9-diyl-, die Decan-1,10-diyl-, die Undecan-1,11-diyl-, die Dodecan-1,12-diyl- und die Tridecan-1,13-diyl-Gruppe. Entsprechendes gilt für die als Gruppierung C definierten Alkylengruppen.

Die für die Substituenten Y und D erwähnten Alkylgruppen stehen sowohl für die unverzweigten Gruppen, also die Methyl-, die Ethyl-, die Propylgruppe und die entsprechenden höheren Homologen, soweit sie beansprucht sind, als auch für die verzweigten Vertreter der genannten Kohlenstoffatomzahlen, z.B. die 1-Methylethyl-, die 1-Methylpropyl-, die 2-Methylpropyl-, die 1,1-Dimethylethyl-Gruppe und so weiter. Darüber hinaus sollen auch cyclische Substituenten unter Alkylgruppen verstanden werden, je nach genannter Kohlenstoffatomzahl z.B. der Cyclopropyl-, der Cyclopropylmethyl-, der Cyclobutyl-, der Cyclopentyl-, der Methylcyclopentyl-, der Cyclopentylmethyl- und der Cyclohexyl-Rest.

Alkoxygruppen sind die um ein Sauerstoffatom verlängerten, von den vorstehend genannten Alkylgruppen abgeleiteten Reste, also z.B. der Methoxy-, der Ethoxy-, der Propoxy-, der 1-Methylethoxy-, der 1-Methylpropoxy-, der 2-Methylpropoxy- und der 1,1-Dimethylethoxy-Rest.

Unter Alkanoyloxygruppe werden im Sinne der vorliegenden Erfindung mit verzweigten und unverzweigten Carbonsäuren der genannten Kohlenstoffatomanzahlen veresterte Hydroxygruppen verstanden, also z.B. der Formyloxy-, der Acetyloxy-, der 1-Oxopropoxy-, der 1-Oxobutoxy-, der 2-Methyl-1-oxopropoxy-Rest.

Die für die Gruppierung C angegebenen Arylen- und Heteroarylengruppen sind an einer substituierbaren Stelle mit der Gruppierung B verknüpft und an einer anderen substituierbaren Stelle mit einem Rest D substituiert. Bevorzugte Heteroaromaten sind Pyrrol, Thiophen, Imidazol, Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin, Pyrimidin. Daneben können die Arylen- oder Heteroarylengruppen mit einer Methylgruppe oder einem Halogenatom substituiert sein.

Sofern in einem der Reste ein Halogenatom als Substituent erwähnt ist, kommt hierfür ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom in Frage. Chlor und Fluor sind bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I:

1. 7α -(9-Chlornonyl)- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en- 17β -yl-acetat
2. 7α -(9-Chlornonyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
3. 17β -Hydroxy- 7α -(9-iodnonyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
4. 17β -Hydroxy- 7α -(9-hydroxynonyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
5. 7α -(10-Chlordecyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
6. 17β -Hydroxy- 7α -(11-hydroxyundecyl)- 17α -methylandrost-4-en-3-on
7. 7α -(11-Bromundecyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
8. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

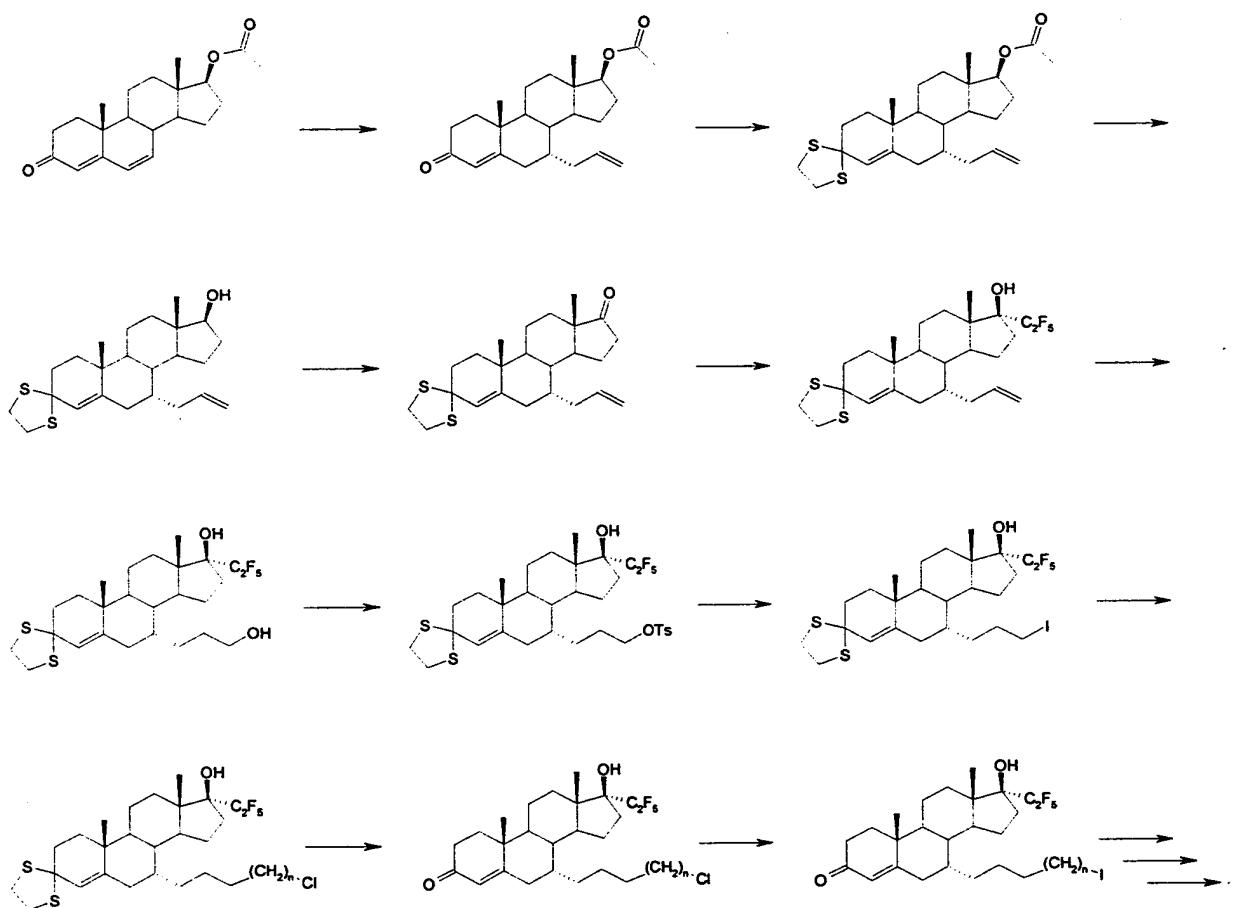
9. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on
10. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on
11. 7α -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
12. 17β -Hydroxy- 7α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]- 17α -methylandrost-4-en-3-on
13. 7α -(9-Azidononyl)- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
14. 7α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]- 17β -hydroxy- 17α -methylandrost-4-en-3-on
15. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on
16. N-[7-(17β -Hydroxy- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid
17. 17β -Hydroxy- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril
18. 5-[[7-(17β -Hydroxy- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]oxy]pentannitril
19. 17β -Hydroxy- 17α -methyl- 7α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on
20. N-[9-(17β -Hydroxy- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid
21. 7α -(9-Chlornonyl)- 6β -hydroxy- 17α -methyl-3-oxoandrost-4-en- 17β -yl-acetat

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt analog den in der Sterin- und Steroidliteratur umfassend beschriebenen Synthesewegen. Folgende Bücher bilden die Grundlage der Steroidsynthese: L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids: Reinhold Publishing Corporation, NY 1959; Rood's Chemistry of Carbon Compounds (editor: S. Coffrey): Elsevier Publishing Company, 1971; und besonders das "Dictionary of Steroids" (editors: R.A. Hill; D.N. Kirk; H.L.J. Makin and G.M. Murphy): Chapman & Hall. Letzteres beinhaltet eine ausführliche Referenzliste der Originalpublikationen bis 1990.

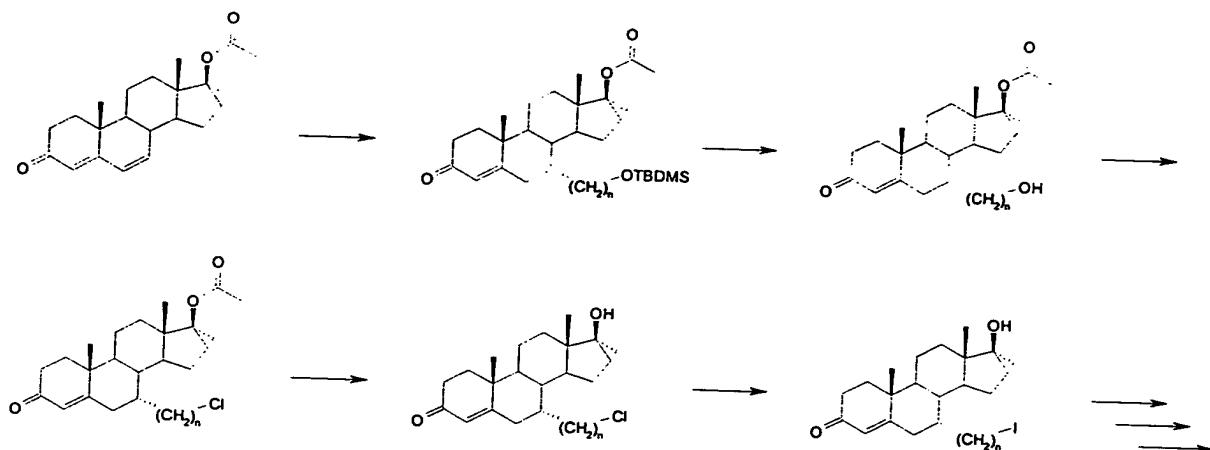
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach den folgenden allgemeinen Syntheseschemata und analog den in den Beispielen angegebenen Herstellungswege dargestellt werden. Als Ausgangsverbindung wird vorzugsweise das 3-Oxoandrosta-4,6-dien-

17 β -yl-acetat eingesetzt, dessen Herstellung von Bowers et al. in J. Amer. Chem. Soc. 81, 5991 (1959) beschrieben ist.

Für den Fall der Herstellung von Verbindungen mit einem Perfluoralkylrest in 17 α -Position erfolgt die Ketten einführung in 7 α -Position nach Sakurai (vgl. K. Nickisch, H. Laurent, Tetrahedron Lett. 29, 1533-1536 (1988)) mit anschließender Einführung einer Carbonylschutzgruppe in Position 3 und nachfolgender Einführung des Perfluoralkylrestes in Position 17 α gemäß folgendem Schema (vgl. auch Beispiele 1 - 43):



Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in 17 α -Position eine Alkyl- oder Alkinylgruppe aufweisen, kann die Ketten einführung in 7 α -Position in an sich bekannter Art und Weise mit Grignard's Reagenz gemäß nachfolgendem Schema erfolgen:



Die weitere Derivatisierung des in 7 α -Position erhaltenen Alkyleniodidrestes geschieht nach üblichen organischen Synthesemethoden und kann analog den vorliegenden Beispielen vorgenommen werden.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als reine Antiandrogene wirken und somit die Androgenrezeptor-Aktivität vollständig blockieren. Die Verbindungen hemmen das androgenstimulierte Wachstum der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP komplett. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen wie beispielsweise des Prostatakarzinoms, von Acne vulgaris, Hirsutismus, Frühpubertät, Sexualdeviationen, androgener Aloperie, gutartiger prostatischer Hyperplasie oder Seborrhöe geeignet.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und der als bevorzugt genannten Verbindungen zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere des Prostatakarzinoms.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als pharmazeutische Zusammensetzungen verabreicht, die eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten sowie ggf. galenische Hilfs- und/oder Trägerstoffe, die eine orale oder parenterale Applikation des Mittels erlauben. Die Präparate werden in Dosen von 1 - 2000 mg, bevorzugt 5 - 1000 mg, pro Applikation verabreicht. Gegenstand der Erfindung sind

deshalb auch pharmazeutische Mittel, die mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I beinhalten.

Nachfolgend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

Beispiel 1

7 α -(8-Chloroctyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

1a) 3-Oxo-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -yl-acetat

Zu einer Lösung von 23,11 g 3-Oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat, dessen Herstellung in Bowers et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 5991 (1959) beschrieben ist, in 1200 ml Dichlormethan werden bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre langsam 38,6 ml Titanetrachlorid getropft. Nach zehn Minuten Rühren werden bei der gleichen Temperatur 67 ml Trimethyl(prop-2-enyl)silan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei -78°C gerührt und bei dieser Temperatur vorsichtig mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 14,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,72 s (1H, H-4); 5,64 m (1H, allyl); 5,02 dbr (*J*=10 Hz, 1H, allyl); 4,99 dbr (*J*=17 Hz, 1H, allyl); 4,61 ddbr (*J*=9 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 2,05 s (3H, acetat); 1,20 s (3H, H-19); 0,85 s (3H, H-18).

1b) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -yl-acetat

4,61 g der unter 1a) hergestellten Verbindung wird in 50 ml Eisessig unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 1,04 ml Ethan-1,2-dithiol sowie mit 1,18 g 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 900 ml 2 molare wässrige Natronlauge gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,99 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,67 ddt (*J*=17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr (*J*=17 Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr (*J*=10 Hz, 1H, allyl); 4,58 ddbr (*J*=10 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,15 m (1H, dithiolan); 2,05 s (3H, acetat); 1,04 s (3H, H-19); 0,81 s (3H, H-18).

1c) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -ol

4,98 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung werden mit 1,69 g Kaliumcarbonat in 111 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält 4,48 g 1c), das als Rohprodukt in die Folgestufe eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,67$ ddt ($J=17$ Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,44 s (1H, H-4); 5,03 dbr ($J=17$ Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr ($J=10$ Hz, 1H, allyl); 3,64 m (1H, H-17); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 1,05 s (3H, H-19); 0,77 s (3H, H-18).

1d) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17-on

4,47 g der unter 1c) hergestellten Verbindung werden in 110 ml Toluol gelöst und mit 5,11 ml Cyclohexanon sowie mit 1,01 g Aluminiumtriisopropylat fünf Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt, über Celite® filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,45 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,69$ ddt ($J=17$ Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,48 s (1H, H-4); 5,06 dbr ($J=17$ Hz, 1H, allyl); 5,04 dbr ($J=10$ Hz, 1H, allyl); 3,45-3,30 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 dd ($J=18$ Hz + 9 Hz, 1H, H-16); 1,06 s (3H, H-19); 0,89 s (3H, H-18).

1e) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 β -ol

22 g 1,1,1,2,2-Pentafluor-2-iodethan werden in 100 ml Toluol bei Raumtemperatur unter Stickstoff einkondensiert und bei -78°C mit einer Lösung von 4,44 g der unter 1d) hergestellten Verbindung in 50 ml Toluol versetzt. Nach zehn Minuten werden bei der gleichen Temperatur 51 ml einer 1,5 molaren Lösung von Methylolithium-Lithiumbromid-Komplex in Diethylether so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur -65°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander jeweils eine Stunde bei -78°C und bei 0°C gerührt, dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische

Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 5,67 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,66 ddt (*J*=17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr (*J*=17 Hz, 1H, allyl); 5,02 dbr (*J*=10 Hz, 1H, allyl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).

1f) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7α-(3-hydroxypropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Zu einer Lösung von 5,65 g der unter 1e) hergestellten Verbindung in 110 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 1,1 ml einer 10 molaren Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Tetrahydrofuran getropft. Nach 90 Minuten werden bei 0°C 22 ml 2 molare wäßrige Natronlauge und 11 ml 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 2,34 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,48 s (1H, H-4); 3,64 m (2H, CH₂OH); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1g) 3-[3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7α-yl]propyl-(4-methylbenzolsulfonat)

2,3 g der unter 1f) hergestellten Verbindung werden mit 3,26 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und 6 ml Triethylazan in 85 ml Dichlormethan vier Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 1,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 7,81 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 7,37 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 5,40 s (1H, H-4); 4,06 m (2H, CH₂OTs); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 s (3H, tolyl); 2,36 m (1H, H-12); 1,02 s (3H, H-19); 0,94 s (3H, H-18).

1h) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7α-(3-iodpropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

1,75 g der unter 1g) hergestellten Verbindung werden mit 490 mg Natriumiodid in 25 ml Aceton über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 1,36 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,48 s (1H, H-4); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,18 t (J=7 Hz, 2H, CH₂I); 2,40 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1i) 7α-(8-Chloroctyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(thio)]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Aus 214 mg Magnesiumspänen in 2,2 ml Tetrahydrofuran wird durch Zutropfen einer Lösung von 1,16 ml 1-Brom-5-chlorpentan in 6,6 ml Tetrahydrofuran bei einer Innentemperatur unterhalb von 35°C und dreißigminütigem Nachröhren eine Lösung der Grignard-Verbindung 5-Chlorpentylmagnesiumbromid hergestellt. In einem anderen Kolben wird aus 7,5 mg Lithiumchlorid und 11,8 mg wasserfreiem Kupfer(II)chlorid in 0,88 ml Tetrahydrofuran durch fünfzehnminütiges Rühren bei Raumtemperatur eine braune Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat hergestellt. Hierzu werden 575 mg der unter 1h) hergestellten Verbindung, gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, getropft. Bei -10°C wird innerhalb von einer Stunde die Grignard-Lösung zu der Steroid-Lösung getropft. Während der einstündigen Nachrührzeit kommt das Reaktionsgemisch auf 0°C. Es wird dann in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 342 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,46 s (1H, H-4); 3,54 t (J=7 Hz, 2H, CH₂Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).

1j) 7α -(8-Chloroctyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

330 mg der unter 1i) hergestellten Verbindung werden in 16 ml Eisessig gelöst, mit 2,43 g Glyoxylsäure versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2 ml 4 molarer wäßriger Salzsäure hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml 2 molare wäßrige Natronlauge getropft und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 172 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,73$ s (1H, H-4); 3,54 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 2

17β -Hydroxy- 7α -(8-iodoctyl)- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

161 mg der unter 1j) hergestellten Verbindung werden mit 87 mg Natriumiodid in 3 ml 2-Butanon über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 182 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,72$ s (1H, H-4); 3,19 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 3

17β -Hydroxy-3-oxo- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en- 7α -nonannitril

30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 9 mg Kaliumcyanid in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter

wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 5,72 s (1H, H-4); 2,34 t (J=7 Hz, 2H, CH₂CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 4

17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfanyl)octyl]androst-4-en-3-on

80 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 22 mg Natriumphenylthiolat in 1,5 ml Ethanol 16 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 66 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 7,36-7,24 m (4H, aryl); 7,17 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,92 t (J=7 Hz, 2H, CH₂S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 5

17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfinyl)octyl]androst-4-en-3-on

36 mg der unter 4) hergestellten Verbindung werden in 0,34 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit einer Lösung von 55 mg Natriumperiodat in 86 µl Wasser und 0,34 ml Methanol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,61 dbr (J=8 Hz, 2H, aryl); 7,57-7,45 m (3H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t (J=7 Hz, 2H, CH₂SO); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

Beispiel 6

7α-[8-[(2-Chlorphenyl)sulfanyl]octyl]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

Zu einer Suspension von 2,1 mg 60%igem Natriumhydrid als Dispersion in Mineralöl in 1 ml N,N-Dimethylformamid werden 5,9 μl 2-Chlorbenzolthiol gegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden 30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung, gelöst in 1 ml N,N-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur erwärmt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 17 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,36 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 7,26 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 7,22 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,09 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,93 t (J=7 Hz, 2H, CH₂S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	¹ H-NMR δ
7	17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (2 6)	Schaum	41	8,42 dbr (J=5 Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd (J=8 Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr (J=8 Hz, 1H, pyridinyl); 6,96 ddbr (J=8 Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,15 t

				(<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
8	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[8-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (2 6)	Öl	31	8,50 d (<i>J</i> =5 Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,95 t (<i>J</i> =5 Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,14 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
9	7 α -[8-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]-octyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Benzothiazol-2-thiol (2 6)	Öl	53	7,87 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,29 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,34 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
10	7 α -[8-[(6-Ethoxybenzothiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (2 6)	Schaum	37	7,74 d (<i>J</i> =9 Hz, 1H, aryl); 7,22 d (<i>J</i> =2 Hz, 1H, aryl); 7,01 dd (<i>J</i> =9 Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,08 q (<i>J</i> =7 Hz, 2H, OEt); 3,31 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,44 t (<i>J</i> =7 Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

11	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[8-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (2 6)	Öl	51	7,66 d ($J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d ($J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
12	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1H-imidazol-2-thiol (2 6)	Öl	57	7,05 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,03 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
13	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (2 6)	Öl	60	5,72 s (1H, H-4); 2,72 s (3H, thiadiazolyl); 3,28 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
14	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[8-[(thien-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on Thiophen-2-thiol (2 6)	Öl	20	7,32 dd ($J=5$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 7,10 dd ($J=4$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 6,97 dd ($J=5$ Hz + 4 Hz, 1H, thienyl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-

				18)
15	2,2,3,3,4,4,4-Heptafluor-N-[8-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]octyl]butanamid 2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutanamid (2 6)	Öl	62	6,71 sbr (1H, NH); 5,72 s (1H, H-4); 3,38 m (2H, CH ₂ N); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
16	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(4-methylphenyl)sulfonyloctyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-4-methylbenzolsulfinat (2 4)	Öl	64	7,79 dbr (J =8 Hz, 2H, aryl); 7,36 dbr (J =8 Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,45 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
17	17 β -Hydroxy-7 α -[8-[(3-methylphenyl)sulfonyloctyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-3-methylbenzolsulfinat, Herstellung siehe B. Lindberg, <i>Acta Chem. Scand.</i> 17 , 377-382 (1963) (2 4)	Öl	22	7,62 sbr (1H, aryl); 7,61 m (1H, aryl); 7,46 m (2H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
18a	7 α -(10-Bromdecyl)-3,3-[1,2-ethanediylbis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol 7-Bromheptylmagnesiumbromid (1h 1i)	Öl	87	5,46 s (1H, H-4); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,46 t (J =7 Hz, 2H, CH ₂ Br); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-

				18)
18b	7 α -(10-Bromdecyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Glyoxylsäure/Eisessig (18a 1j)	Öl	22	5,73 s (1H, H-4); 3,41 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ Br); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
19	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[10-(phenylsulfanyl)decyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (18b 4)	Öl	76	7,31 dbr (J=8 Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
20	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[10-(phenylsulfanyl)decyl]androst-4-en-3-on Natriumperiodat (19 5)	Öl	22	7,61 dbr (J=8 Hz, 2H, aryl); 7,57-7,48 m (3H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,78 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ SO); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
21a	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(8-iodoctyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Natriumiodid (1i 2)	Öl	83	5,46 s (1H, H-4); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 3,18 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ I); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)

21b	7 α -(13-Clortridecyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(thio)]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol 5-Chlorpentylmagnesiumbromid (21a 1i)	Öl	43	5,46 s (1H, H-4); 3,54 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)
21c	7 α -(13-Clortridecyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Glyoxylsäure/Eisessig (21b 1j)	Öl	72	5,73 s (1H, H-4); 3,54 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
22	17 β -Hydroxy-7 α -(13-iodtridecyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natriumiodid (21c 2)	Öl	86	5,72 s (1H, H-4); 3,19 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
23	17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -tetradecannitril Kaliumcyanid (22 3)	Öl	82	5,73 s (1H, H-4); 2,34 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
24	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-(phenylsulfonyl)tridecyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat	Öl	87	7,36-7,22 m (4H, aryl); 7,15 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s

	(22 4)			(3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
25	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(3-methylphenyl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on 3-Methylbenzolthiol (22 6)	Öl	47	7,18 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,14 sbr (1H, aryl); 7,12 dbr ($J=8$ Hz, 1H, aryl); 6,98 dbr ($J=8$ Hz, 1H, aryl); 5,74 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 2,32 s (1H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
26	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (22 6)	Öl	44	8,42 dbr ($J=5$ Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd ($J=8$ Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr ($J=8$ Hz, 1H, pyridinyl); 6,97 ddbr ($J=8$ Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,15 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
27	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (22 6)	Öl	31	8,50 d ($J=5$ Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,94 t ($J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,13 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

28	17 β -Hydroxy-7 α -[13-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (22 6)	Öl	27	7,06 sbr (1H, imidazolidinyl); 6,92 sbr (1H, imidazolidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, NCH ₃); 3,04 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
29	7 α -[13-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Benzothiazol-2-thiol (22 6)	Öl	35	7,87 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr (<i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,31 ddbr (<i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,75 s (1H, H-4); 3,34 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
30	7 α -[13-[(6-Ethoxybenzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (22 6)	amorph	70	7,74 d (<i>J</i> =9 Hz, 1H, aryl); 7,22 d (<i>J</i> =2 Hz, 1H, aryl); 7,01 dd (<i>J</i> =9 Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,07 q (<i>J</i> =7 Hz, 2H, OEt); 3,30 t (<i>J</i> =7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,44 t (<i>J</i> =7 Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
31	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[13-[(thiazol-2-yl)sul-	Öl	85	7,66 d (<i>J</i> =3 Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d (<i>J</i> =3

	fanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (22 6)			Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t (J=7 Hz, 2H, CH ₂ S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
32	17 β -Hydroxy-7 α -[13-[(4-methylphenyl)sulfonyl]tridecyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natrium-4-methylbenzolsulfinat (22 4)	Schaum	51	7,78 dbr (J=8 Hz, 2H, aryl); 7,37 dbr (J=8 Hz, 2H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH ₂ SO ₂); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
33a	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(hex-5-enyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Prop-2-enylmagnesiumbromid (1h 1i)	Schaum	81	5,82 ddt (J=17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, vinyl); 5,46 s (1H, H-4); 5,02 dbr (J=17 Hz, 1H, vinyl); 4,94 dbr (J=10 Hz, 1H, vinyl); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)
33b	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 α -(3-hydroxyhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 β -ol Boran-Dimethylsulfid-Komplex (33 a 1f)	Schaum	69	5,45 s (1H, H-4); 3,64 tbr (J=6 Hz, 2H, CH ₂ OH); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)

33c	6-[17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]hexyl-acetat Glyoxylsäure/Eisessig (33 b 1j)	amorph	66	5,73 s (1H, H-4); 4,05 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ O); 2,05 s (3H, acetat); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
34	17 β -Hydroxy-7 α -(6-hydroxyhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (33 c 1c)	Schaum	62	5,74 s (1H, H-4); 3,64 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ O); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
35	6-[17 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 α -yl]hexyl-(4-methylbenzensulfonat) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid (34 1g)	Schaum	87	7,79 d ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,35 d ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 4,01 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ OTs); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
36	17 β -Hydroxy-7 α -(6-iodhexyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on Natriumiodid (35 2)	Schaum	92	5,73 s (1H, H-4); 3,19 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
37	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-(phenylsulfanyl)hexyl]androst-4-en-3-on	Öl	14	7,31 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr ($J=8$ Hz + 8

	Natriumphenylthiolat (36 4)			Hz, 1H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,91 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
38	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-penta- fluoreethyl)-7 α -[6- (phenylsulfonyl)hexyl]androst-4-en-3- on Natriumbenzolsulfinat (36 4)	Öl	78	7,91 dbr ($J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,67 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,58 ddbr ($J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 5,69 s (1H, H-4); 3,08 m (2H, CH_2SO_2); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H- 18)
39	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-penta- fluoreethyl)-7 α -[6-[(pyridin-2- yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Pyridin-2-thiol (36 6)	Öl	58	8,42 dbr ($J=5$ Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd ($J=8$ Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,18 dbr ($J=8$ Hz, 1H, pyridi- nyl); 6,97 ddbr ($J=8$ Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,05 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
40	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-penta- fluoreethyl)-7 α -[6-[(pyrimidin-2- yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Pyrimidin-2-thiol (36 6)	Öl	82	8,50 d ($J=5$ Hz, 2H, py- rimidinyl); 6,94 t ($J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,12 t ($J=7$ Hz, 2H, CH_2S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00

				s (3H, H-18)
41	7 α -[6-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (36 6)	Öl	56	6,67 s (1H, pyrimidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,25 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 2,40 s (6H, Me); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
42	17 β -Hydroxy-7 α -[6-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on 1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (36 6)	Öl	20	7,05 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ($J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,71 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,04 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
43	17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 α -[6-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on Thiazol-2-thiol (36 6)	Öl	68	7,65 d ($J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,21 d ($J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,20 t ($J=7$ Hz, 2H, CH ₂ S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

Beispiel 44

7 α -[9-[[$(1,1$ -Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]nonyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

In 56 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert man 2,82 g Magnesiumspäne (116 mmol) und startet die Bildung der Grignard-Verbindung mit wenig [(9-Bromnonyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan, etwas Dibrommethan und einigen Körnchen Jod. Nach Anspringen gibt

man tropfenweise die Lösung von insgesamt 39,0 g [(9-Bromnonyloxy](1,1-dimethyl-ethyl)dimethylsilan (116 mmol) in 36 ml trockenen Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Innentemperatur nicht über 35°C ansteigt. Danach wird die Lösung 15 Minuten auf 80°C erwärmt und dann bei -60°C mit einer Lösung versetzt, die aus 11,0 g Kupfer(I)iodid (58 mmol) in 54 ml trockenem Tetrahydrofuran durch Zugabe von 20,1 g Lithiumbromid (132 mmol) unter Eiskühlung bereitet und mit 21 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon verdünnt wurde. Die Innentemperatur soll bei der Zugabe nicht über -50°C ansteigen. Nach 15 Minuten Röhren bei -20°C wird auf -70°C abgekühlt und die Lösung von 17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat (40 mmol), dessen Herstellung in V. Schwarz, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 26, 1958-1966 (1961) beschrieben ist, und 13 ml Chlortrimethylsilan in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 16 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon so schnell zugegeben, daß die Innentemperatur nicht über -65°C ansteigt. Die Mischung wird eine Stunde gerührt, wobei die Temperatur auf -50°C kommt und schließlich mit 16 ml Eisessig versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur belassen. Dann wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt, mit halbgesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung, mit 2 molarer wäßriger Ammoniaklösung und zweimal mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 13,9 g (57% d. Th.) der Titelverbindung. Danach wurden 4 g 7 β -[9-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]nonyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat (15% d. Th.) isoliert. Beide Verbindungen sind ölig und wurden durch MS charakterisiert: ber. 600, gef. 600.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
45	7α -[7-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]heptyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(7-Bromheptyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dime-thylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	51	572	572
46	7α -[10-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]decyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(10-Bromdecyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dime-thylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	56	615	615
47	7α -[11-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]undecyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat [(11-Bromundecyl)oxy](1,1-dimethylethyl)di-methylsilan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)	Öl	60	629	629
48	7α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat	Öl	51	548	548

	1-Brom-7-(4-chlorbutoxy)heptan (17 α -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -yl-acetat 44)			550	550
--	---	--	--	-----	-----

Beispiel 49

7 α -(9-Hydroxynonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

Man löst 13,9 g der unter 44) hergestellten Verbindung (23 mmol) in 150 ml Methanol/Tetrahydrofuran (2:1), gibt 25 ml 8%ige wäßrige Schwefelsäure zu und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgewaschen und die organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 10,8 g (96% d. Th.) der Titelverbindung.

Beispiel 50

7 α -(9-Chlornonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

10,8 g der unter 49) hergestellten Verbindung werden in 100 ml Tetrachlormethan und 35 ml Acetonitril gelöst und mit 10,5 g Triphenylphosphin (40 mmol) bei Raumtemperatur 1 Stunde zur Reaktion gebracht. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/Butylmethylether chromatographiert, Ausbeute 10,2 g. (91% d. Th.) der Titelverbindung.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
51	7 α -(9-Chlornonyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-	Öl	54	462	462

	androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (50 1c)			464	464
52	17 β -Hydroxy-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriumiodid (51 2)	Öl	80	554	554
53	17 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (49 1c)	Schaum	74	444	444
54	7 α -(7-Hydroxyheptyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure (45 49)	Öl	98	458	458
55	17 β -Hydroxy-7 α -(7-hydroxyheptyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (54 1c)	Schaum	53	416	416
56	7 α -(7-Chlorheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (55 50)	Öl	80	434 436	434 436

57	17 β -Hydroxy-7 α -(7-iodheptyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriumiodid (56 2)	Fp 116°C	87	526	526
58	7 α -(7-Bromheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (55 50)	Öl	55 481	479 481	479 481
59	7 α -(10-Hydroxydecyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure (46 49)	Öl	95	500	500
60	17 β -Hydroxy-7 α -(10-hydroxydecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (59 1c)	Öl	96	458	458
61	7 α -(10-Chlordecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (60 50)	Öl	24	476 478	476 478
62	7 α -(11-Hydroxyundecyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat Schwefelsäure	Öl	95	514	514

	(47 49)				
63	17 β -Hydroxy-7 α -(11-hydroxyundecyl)-17 α -methylandrostan-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (62 1c)	Öl	49	472	472
64	7 α -(11-Bromundecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrostan-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (63 50)	Öl	86	535 537	535 537
65	7 α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrostan-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (48 1c)	Öl	78	506 508	506 508
66	17 β -Hydroxy-7 α -[7-(4-iodbutoxy)heptyl]-17 α -methylandrostan-4-en-3-on Natriumiodid (65 2)	Öl	92	598	598
67	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (57 4)	Öl	74	508	508
68	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -decannitril	Öl	44	453	453

	Kaliumcyanid (52 3)					
--	--------------------------	--	--	--	--	--

Beispiel 69

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

Zu einer Lösung von 69 mg Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)ester, dessen Herstellung in Li et al., *Tetrahedron Lett.* **35**, 9141-9144 (1994) beschrieben ist, (0,3 mmol) in 0,7 ml Methanol gibt man 0,07 ml einer 30%igen Lösung von Natriummethanolat in Methanol (0,33 mmol) und röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird eine Lösung von 128 mg der unter 52) hergestellten Verbindung (0,23 mmol) in 2,3 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 95 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 620, gef. 620.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
70	7 α -[9-(Acetylsulfanyl)nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumthioacetat (52 3)	Öl	99	502	502
71	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(pentylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on 1-Iodpentan	Öl	32	530	530

	(70 69)				
72	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(phenylsulfonyl)nonyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (52 4)	Öl	62	536	536
73	5-[[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]sulfanyl]pentansäure-methylester 5-Iodpentansäure-methylester (70 69)	Öl	39	574	574
74	7 α -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on 1-Chlor-5-iodpentan (70 69)	Öl	42	564 566	564 566
75	5-[[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]sulfanyl]pentannitril 5-Brompentannitril (70 69)	Öl	36	541	541
76a	7 α -[9-[[5-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]pentyl]sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on [(5-Brompentyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dime-thylsilan (70 69)	Öl	98	661	661

76b	17 β -Hydroxy-7 α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on Schwefelsäure (76a 49)	Öl	32	546	546
77	7 α -[9-[(5-Brompentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (76b 50)	Öl	28	609 611	609 611
78	7 α -(9-Azidononyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on Natriumazid (52 3)	Öl	66	469	469
79	7 α -[9-(Butylmethylamino)nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (52 3)	Öl	35	513	513
80	7 α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Kaliumthioacetat (57 3)	Öl	80	474	474
81	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on	Öl	84	592	592

	Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluorpen-tyl)ester (57 69)				
82	7 α -[7-(Butylmethylamino)heptyl]-17 β -hy-droxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (57 3)	Öl	32	485	485
83	N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid Pantanamid (57 6)	Öl	18	499	499
84	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril Kaliumcyanid (57 3)	Öl	56	425	425
85	7 α -(7-Azidoheptyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on Natriumazid (57 3)	Öl	77	441	441
86	N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)heptyl]methansulfonamid Methansulfonamid (57 6)	Öl	63	493	493
87	5-[[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-	Öl	80	497	497

	4-en-7 α -yl)heptyloxy]pentannitril Kaliumcyanid (66 3)				
88	17 β -Hydroxy-7 α -[7-(4-methoxybutoxy)heptyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriummethanolat/Methanol (66 4)	Öl	48	502	502
89	7 α -[7-[(But-3-enyl)oxy]heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on Natriummethanolat/Methanol (66 4)	Öl	14	470	470
90	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]undecyl]androst-4-en-3-on Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)ester (64 69)	Öl	62	648	648
91	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-(phenylsulfanyl)undecyl]androst-4-en-3-on Natriumphenylthiolat (64 4)	Öl	75	564	564
92	17 β -Hydroxy-7 α -(11-methoxyundecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on	Öl	57	486	486

	Natriummethanolat/Methanol (64 4)					
--	--	--	--	--	--	--

Beispiel 93

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpenty) sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

In 5 ml Dichlormethan löst man 83 mg der unter 69) hergestellten Verbindung, kühlt im Eisbad ab und gibt 32 mg 70%ige 3-Chlorperbenzoësäure zu. Nach 15 Minuten Röhren versetzt man mit gesättigter wäßriger Natriumthiosulfatlösung, röhrt weiter 15 Minuten und verdünnt dann mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel über eine Dünnschichtplatte mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 52 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 636, gef. 636.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
94	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpenty) sulfinyl]heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (81 93)	Öl	65	608	608
95	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpenty) sulfonyl]heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (81 93)	Öl	7	624	624

96	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undecyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (90 93)	Öl	66	664	664
97	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]undecyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (90 93)	Öl	12	680	680
98	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfonyl)heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (67 93)	Öl	57	524	524
99	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfonyl)heptyl]androst-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (67 93)	Öl	26	540	540
100	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -(9-sulfanylno-nyl)androst-4-en-3-on Kaliumcarbonat/Methanol (70 1c)	Öl	43	460	460

Beispiel 101

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -heptansäure

416 mg der unter 55) hergestellten Verbindung (1 mmol) werden in 10 ml wasserfreiem Aceton gelöst und mit 5 ml einer 1 molaren Lösung von Jones-Reagenz (Chromatlösung) unter Eiskühlung versetzt. Nach 15 Minuten versetzt man mit gesättigter wäßriger Natriumsulfatlösung, schüttelt die saure Lösung mit Ethylacetat aus, extrahiert die organische Phase mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, trocknet sie mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 78 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 430, gef. 430.

Beispiel 102

N-Butyl-17 β -hydroxy-N,17 α -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -heptanamid

78 mg der unter 101) hergestellten Verbindung löst man in 6 ml Dichlormethan, kühlt auf -10°C ab und versetzt nacheinander mit 30 μ l 4-Methylmorpholin, 30 μ l Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester und nach 10 Minuten mit 40 μ l Butylmethyldiazan. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit Dichlormethan, extrahiert nacheinander mit 1 molarer wäßriger Schwefelsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 40 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 499, gef. 499.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
103	17 β -(Acetoxy)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -nonansäure Jones-Reagenz	Öl	13	500	500

	(49 101)				
104	17 β -(Acetyloxy)- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> ,17 α -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -nonanamid 4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan (103 102)	Öl	90	569	569
105	<i>N</i> -Butyl-17 β -hydroxy- <i>N</i> ,17 α -dimethyl-3-oxo-androst-4-en-7 α -nonanamid Kaliumcarbonat/Methanol (104 1c)	Öl	22	527	527
106	17 β -(Acetyloxy)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -undecansäure Jones-Reagenz (62 101)	Öl	15	528	528
107	17 β -(Acetyloxy)- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> ,17 α -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -undecanamid 4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan (106 102)	Öl	86	597	597
108	<i>N</i> -Butyl-17 β -hydroxy- <i>N</i> ,17 α -dimethyl-3-oxo-androst-4-en-7 α -undecanamid Kaliumcarbonat/Methanol (107 1c)	Öl	35	555	555

Beispiel 109

2-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]propandisäure-diethylester

109a) 7 α -(9-Chlornonyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -methylandrost-4-en-17 β -ol

In 20 ml Dichlormethan löst man 1,48 g der unter 51) hergestellten Verbindung und gibt 20 ml 1,2-Ethandiol, 12 ml Trimethoxymethan und 0,6 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Triethylazan versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an Kieselgel mit Hexan/*t*Butylmethylether chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 1,12 g (69% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 506/508, gef. 506/508.

109b) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylandrost-4-en-17 β -ol

1,09 g der unter 109a) hergestellten Verbindung werden analog zu dem in Beispiel 2) beschriebenen Verfahren mit 1,5 g Natriumiodid zu 1,37 g der Titelverbindung als farblosem Öl umgesetzt. MS: ber. 598, gef. 598

109c) 2-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl)nonyl]propandisäure-diethyl-ester

Man deprotoniert 80 mg Propandisäure-diethylester in 0,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 12 mg 80%igem Natriumhydrid, gibt 60 mg der unter 109b) hergestellten Verbindung (0,1 mmol) in 1 ml wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid zu und erwärmt 5 Stunden auf 80°C. Nach Abkühlen wird wie üblich mit Ethylacetat aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 0,5 ml Aceton gelöst und mit 0,1 ml 4 molarer wäßriger Salzsäure 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird wieder mit Ethylacetat aufgearbeitet und chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 29 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 586, gef. 586.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS ber. gef.
----------	--	------	-----------------	-------------------

110	2-[2-Acetyl-9-(17 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)nonyl]undecansäure-ethylester 3-Oxobutansäure-ethylester (109b 109c)	Öl	51	556	556
111.	17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(pentyl-oxy)nonyl]androst-4-en-3-on 1-Pentanol (109b 109c)	Öl	23	514	514
112	<i>N</i> -[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)nonyl]pentanamid Pantanamid (109b 109c)	Öl	21	527	527
113	<i>N</i> -[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid Methansulfonnamid (109b 109c)	Öl	57	521	521

Beispiel 114

7 α -(9-Chlormonyl)-6 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-17 β -yl-acetat

Man löst 3,3 g der unter 50) hergestellten Verbindung in 22 ml 2,2-Dimethoxypropan, gibt 0,4 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu und erhitzt 22 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Triethylazan und dampft zum Trocknen ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/^tButylmethylether chromatographiert. Man erhält 2,91 g 7 α -(9-Chlormonyl)-3-methoxy-17 α -methylandrosta-3,5-dien-17 β -yl-acetat (84% d. Th.), das sofort weiter umgesetzt wird.

Diese Substanz wird in 60 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 95:5 suspendiert, mit 1,7 g 3-Chlorperbenzoësäure (6,8 mmol) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 5 ml 2 molarer wäßriger Schwefelsäure zu, röhrt 15 Minuten bei Raumtemperatur und verdünnt mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumdithionat, Natriumhydrogencarbonat und Kochsalz ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,0 g (30% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 520/522, gef. 520/522.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
115	6 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat 3-Chlorperbenzoësäure (49 114)	Öl	8	502	502
116	6 β ,17 β -Dihydroxy-7 α -(7-hydroxyheptyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on 3-Chlorperbenzoësäure (55 114)	Öl	9	432	432
117	6 β ,17 β -Dihydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 α -octannitril 3-Chlorperbenzoësäure (84 114)	Öl	8	441	441
118	7 α -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-6 β ,17 β -dihydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on	Öl	14	522 524	522 524

	3-Chlorperbenzoësäure (65 114)					
--	-------------------------------------	--	--	--	--	--

Beispiel 119: Antiproliferationstest mit der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP

Die humane Prostatakarzinomzelllinie LNCaP [American Type Culture Collection (ATCC) – Accession No.: CRL 1740; Horoszewicz et al., *Cancer Research*, 43, p1809-18, 1983] wurde aus der Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinompatienten isoliert. Sie exprimiert den Androgenrezeptor und ist im Wachstum durch Androgene stimulierbar. Die Androgen-vermittelte Wachstumsstimulation kann durch gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen blockiert werden. Über Dosis-Wirkungsbeziehungen kann die antiandrogene Wirkstärke (IC50) von Testverbindungen ermittelt werden. Kommt es bei alleiniger Gabe einer Testverbindung zu einer Wachstumsstimulation, ist dies durch eine androgene Wirkung zu erklären, die die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht aufweisen sollen.

Durchführung:

Die Zellen werden in RPMI 1640 Medium mit Penicillin (10000 units/l), Streptomycin (100 mg/l), Glutamin (200 mMol), 10 % Fötalem Kälberserum und 0,1 nM des synthetischen Andogens R1881 (Metribolon, Roussel) kultiviert.

Tag 1: Aussäen der Zellen in einer Dichte von 5000-6000/100µl/well in 96-Well-Platten. Hinzufügen der Testverbindung (100µl/well doppelt konzentriert) in Kulturmedium mit 0,2 nM R1881 (ergibt 0,1 nM Endkonzentration). Inkubation der Zellen für 72 oder 96 Stunden bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative Luftfeuchtigkeit. In dem Kulturmedium ist das Fötale Kälberserum durch 5 % Aktivkohle-behandeltes (steroidfreies) Serum ersetzt.

Tag 3 oder 4: Mediumwechsel: Jeweils 50 % des Mediums werden durch frisches Medium inklusive Testverbindungen ersetzt. Inkubation der Zellen für 96 oder 72 Stunden bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative Luftfeuchtigkeit.

Tag 7: Hinzufügen von 25µl MTT-Lösung pro Well {MTT = (3[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenaltetrazoliumbromid, Thiazolylblau}. Inkubation 3h bei 37°C, 5% CO₂, 90% relative

Luftfeuchtigkeit. Nach Entfernung des Überstandes Zugabe von 100 μ l DMSO pro Well. Messung der optischen Dichte bei 570 nm.

Es wurden die in der klinischen Praxis befindlichen Antiandrogene OH-Flutamid und Casodex getestet sowie die Verbindung EM-101 (N-butyl, N-methyl-11-(17' β -hydroxy-4'-androsten-3'-on-7' α -yl)undecanamid aus WO 91/00732.

Ergebnisse:

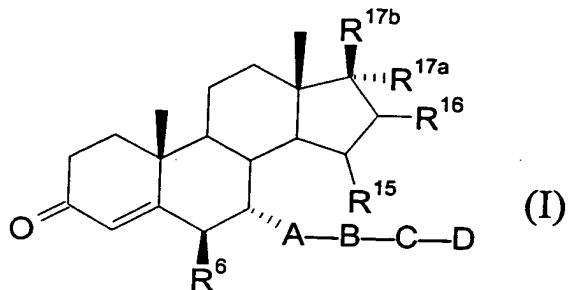
	Antiandrogenität	Androgenität
	IC50 in Gegenwart von 0,1 nM R1881	Bei 1 μ M*
OH-Flutamid	> 10000 nM	144 %
Casodex	440 nM	7 %
EM-101	440 nM	0 %
Beispiel 53	40 nM	0 %
Beispiel 80	200 nM	0 %
Beispiel 87	82 nM	0 %

* Die Wachstumsstimulation durch 0,1 nM R1881 wurde = 100 % gesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer verbesserten antiandrogenen Wirksamkeit (niedrigere IC₅₀-Werte) keine androgene Wirkung entfalten.

Patentansprüche

1. Testosteronderivate der allgemeinen Formel I



in der

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_{10} -Alkoxygruppe, eine C_1-C_{10} -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C_1-C_4 -Alkylgruppe, eine C_2-C_4 -Alkinylgruppe, oder einen Rest der Formel $C_nF_mH_o$ darstellt, wobei $n=1,2,3$ oder 4 , $m>1$ und $m+o=2n+1$ ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_{10} -Alkoxygruppe oder eine C_1-C_{10} -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte C_6-C_{13} -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei $p=0,1$ oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$

darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C₁–C₆-Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

D ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₄-Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C₁–C₄-Alkoxygruppe, eine C₁–C₄-Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C₁–C₄-alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C₁–C₄-Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist.

2. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17a} die Methylgruppe, die Ethylgruppe, die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe darstellt.

3. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17b} die Hydroxygruppe, eine C₁–C₅-Alkoxygruppe oder eine C₁–C₃-Alkanoyloxygruppe ist.

4. Testosteronderivate gemäß Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, daß

R^{17b} die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetoxygruppe ist.

5. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R^6 ein Wasserstoffatom, die Hydroxgruppe oder ein Halogenatom darstellt.
6. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R^{15} und R^{16} je ein Wasserstoffatom darstellen.
7. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl
bedeutet.
8. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Fünfring- oder Sechsring-Heteroaromaten des Restes C Pyrrol, Thiophen, Imidazol,
Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin oder
Pyrimidin sind.

Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
sie die folgenden Verbindungen darstellen:

7 α -(9-Chlornonyl)-17 α -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 β -yl-acetat

7 α -(9-Chlornonyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(9-iodnonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(9-hydroxynonyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(10-Chlordecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -(11-hydroxyundecyl)-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(11-Bromundecyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on

7 α -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-7 α -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -(9-Azidononyl)-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

7 α -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4-en-3-on

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on

N-[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)heptyl]pentanamid

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -octannitril

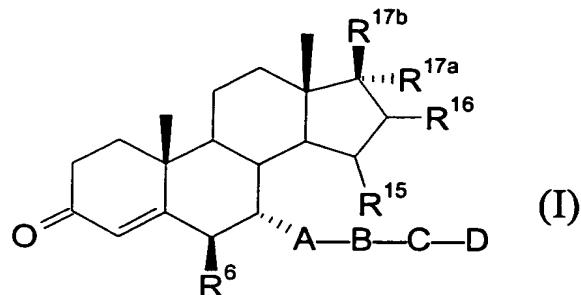
5-[[7-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)heptyl]oxy]pentannitril

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

N-[9-(17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-7 α -yl)nonyl]methansulfonamid

7 α -(9-Chlormonyl)-6 β -hydroxy-17 α -methyl-3-oxoandrostan-4-en-17 β -yl-acetat

10. Verwendung von Testosteronderivaten der allgemeinen Formel I



in der

R⁶ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

R¹⁵ und R¹⁶ je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

R^{17a} eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₂-C₄-Alkinylgruppe, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist,

R^{17b} eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe oder eine C₁-C₁₀-Alkanoyloxygruppe ist,

eine unverzweigte C₆-C₁₃-Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei p=0,1 oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₈-Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine

substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenyrling kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

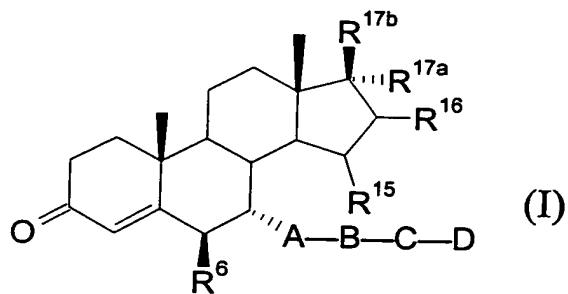
D ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C₁-C₄-alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C₁-C₄-Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o darstellt, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist,

zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Testosteronderivate zur Langzeittherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.
12. Verwendung gemäß Anspruch 10 oder 11,
dadurch gekennzeichnet, daß
die in den Ansprüchen 2 bis 9 näher beschriebenen Testosteronderivate eingesetzt werden.
13. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 9 und in der Galenik übliche, physiologisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7α , 17α , 17β -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I



und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

- A eine unverzweigte C_6-C_{13} -Alkylengruppe,
- B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung $-S(O)_p-$, wobei $p=0,1$ oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe $-C(O)N(Y)-$, eine Iminogruppe $-N(Y)-$, eine Carbonyliminogruppe $-N(Y)C(O)-$, eine Sulfonyliminogruppe $-N(Y)S(O)_2-$, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_8 -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe $-OS(O)_2-$, eine Dimethylsilyloxygruppe $-O-Si(CH_3)_2-$ oder eine Carbonylsulfanylgruppe $-SC(O)-$ oder eine Bindung zwischen A und C oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D,
- C eine Bindung zwischen B und D, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D oder eine unverzweigte C_1-C_6 -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe

und

D ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine C₁-C₄-Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis(C₁-C₄-alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl(C₁-C₄-Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel C_nF_mH_o, wobei n=1,2,3 oder 4, m>1 und m+o=2n+1 ist.